

Ueber den Ort der Bildung der Phenolschwefelsäure im Thierkörper.

Von **A. Christiani** und **E. Baumann**.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts in Berlin).
(Der Redaktion zugegangen am 19. August).

Die zahlreichen Bemühungen, das Auftreten einzelner Harnbestandtheile von der Harnblase aus rückwärts in die Blutbahn oder einzelne Organe zu verfolgen, um auf diesem Wege den Ort der Bildung dieser Substanzen zu ermitteln, haben früher zu entscheidenden Resultaten meist deshalb nicht geführt, weil für die Bestimmung und den Nachweis jener Verbindungen ausreichend scharfe Methoden nicht vorhanden waren.

Erst in neuester Zeit ist es Schmiedeberg und Bunge gelungen, für die Bestimmung der Hippursäure eine Methode aufzufinden, mittelst welcher noch 0,010 g. und weniger Hippursäure, die zerhacktem Gewebe zugesetzt waren nachgewiesen und z. Th. wiedergewonnen werden konnten. Mit Hilfe derselben haben Bunge und Schmiedeberg ermittelt, dass der Ort der Bildung der Hippursäure (aus Benzoësäure und Glycocoll) im Organismus der Hunde die Niere ist.

Die Aetherschwefelsäuren, Produkte synthetischer Prozesse im Thierkörper wie die Hippursäure, zeigen auch in ihrem chemischen Verhalten Analogieen mit derselben, die allein schon dazu aufforderten, zu untersuchen, ob die Bildung derselben gleichfalls in der Niere erfolgt. Da die gepaarten Schwefelsäuren von den schwefelsauren Salzen leicht vollkommen getrennt werden können, und der Nachweis und die quantitative Bestimmung der bei ihrer Spaltung gebildeten Schwefelsäure noch bei kleinsten Mengen ausführbar ist, so liegen in dieser Beziehung die Verhältnisse hier noch

günstiger, als bei der Hippursäure. Ausserdem kann die Phenolschwefelsäure vom freien Phenol vollkommen getrennt werden, und das bei der Spaltung derselben gebildete Phenol kann mittelst der Bromwasserreaktion gleichfalls in minimalsten Mengen nachgewiesen werden.

Die Bestimmung der Phenolschwefelsäure im Blute geschah in folgender Weise: das frisch dem Thiere entnommene Blut wurde mit Alkohol von 90 % zu wiederholten Malen extrahirt; die im Wasserbade zur Trockene verdunsteten Auszüge werden in ca. 40 cem. Wasser wieder gelöst, mit überschüssigem Chlorbaryum und einigen Tropfen kohlensauren Ammoniaks versetzt; der Zusatz des letzteren hat den Zweck, eine von fettigen Substanzen herrührende Trübung der wässerigen Flüssigkeit durch Bildung eines Niederschlags von kohlensaurem Baryt zu beseitigen. Das vollkommen klare Filtrat und Waschwasser, das noch überschüssiges Chlorbaryum enthält, wird mit Salzsäure stark angesäuert und einige Zeit lang auf dem Wasserbade erwärmt. Normales Blut von Säugethieren, dieser Behandlung unterworfen, liefert keinen Niederschlag von schwefelsaurem Baryt; dasselbe enthält somit keine nachweisbaren Mengen von Aetherschwefelsäuren.

Wird das Blut von Thieren, welche mit Phenol vergiftet sind, in derselben Weise untersucht, so erhält man in dem Filtrate der mit Chlorbaryum versetzten Flüssigkeit nach dem Erwärmen mit Salzsäure einen Niederschlag von schwefelsaurem Baryt, aus dessen Gewicht die Menge der im Blute enthaltenen Phenolschwefelsäure berechnet wird. Auch verschiedene Organe der mit Phenol vergifteten Thiere enthalten, wie der eine von uns schon früher gezeigt hat, nachweisbare Mengen von Phenolschwefelsäure.

Es kam uns nun zunächst darauf an, festzustellen, welche ungefähre Mengen von Phenolschwefelsäure im Blute von Thieren einige Stunden nach einer starken Phenolvergiftung gefunden werden; sodann suchten wir zu ermitteln, ob eine Anhäufung desselben im Blute stattfindet, wenn dem Versuchsthier unmittelbar vor der Vergiftung beide Ureteren

unterbunden wurden, und ferner, welche Aenderung der Gehalt des Blutes an Phenolschwefelsäure nach Phenolvergiftung eines Thieres erfährt, bei welchem zuvor durch Unterbindung der Nierengefäße die Nieren selbst aus dem Kreislaufe ausgeschaltet sind.

Die ersten Versuche wurden an Kaninchen angestellt; dieselben ergaben, dass im Blute dieser Thiere nach Phenolvergiftung Phenolschwefelsäure enthalten ist; die Menge derselben ist aber auch nach der Unterbindung der Ureteren eine ausserordentlich kleine. Zudem lieferten selbst sehr kräftige Thiere wegen der durch die Phenolvergiftung bedingten peripherischen Hyperämie stets nur geringe Mengen von Blut. Wir benützten deshalb für die folgenden Versuche Hunde.

Versuch 1. Ein grosser Hund wurde durch Einpinseln von Phenol auf die Haut vergiftet; ca. 15 Minuten nach der Vergiftung traten die von Hoppe-Seyler beschriebenen Symptome ein. Nach 3 Stunden, als das Thier dem Verenden nahe war, wurde demselben das Blut aus der Carotis entnommen. Dasselbe (350 Cem.) wurde nach dem oben beschriebenen Verfahren geprüft; es fanden sich in demselben

0,0331 g. BaSO₄ (aus gepaarter Schwefelsäure)

0,0239 g. Phenolschwefelsäure = 0,0068 %.

Versuch 2. Ein wie im vorhergehenden Versuche vergifteter Hund gab 5 Stunden nach der Vergiftung 520 Cem. Blut; aus demselben wurden erhalten:

0,027 g. BaSO₄ (aus gepaarter Schwefelsäure)

0,0201 g. Phenolschwefelsäure = 0,0021 %.

Versuch 3. Einem kräftigen Thiere werden beide Ureteren unterbunden; nach der Operation wird dasselbe mit Phenol vergiftet; 2½ Stunden später wird es durch Verbluten getödtet. Das Blut (640 Cem.) lieferte

0,0225 g. BaSO₄ (aus gepaarter Schwefelsäure)

0,0168 g. Phenolschwefelsäure = 0,0026 %.

Nach Unterbindung der Ureteren findet also eine Anhäufung der Phenolschwefelsäure im Blute nicht statt; dieselbe war aber sehr deutlich in den Nieren. Dieselben lieferten

0,048 g. BaSO₄ (aus gepaarter Schwefelsäure)
= 0,0358 g. Phenolschwefelsäure.

Die Obduktion ergab, dass die Operation vollkommen gelungen war.

Versuch 4. Einem kräftigen Hunde werden beiderseits die Nieren-Arterien und Venen unterbunden; nach der Operation werden dem Thiere ca. 10 g. Phenol auf die Haut gepinselt. 2 Stunden nach der Vergiftung wird demselben das Blut entzogen. 410 cem. Blut lieferten

0,021 g. BaSO₄ (aus gepaarter Schwefelsäure)
= 0,0159 g. Phenolschwefelsäure = 0,0039 ‰.

Das wässrige Extrakt der Nieren gibt bei der Destillation mit Salzsäure kein Phenol, ein klarer Beweis, dass die Ausschaltung der Nieren eine vollkommene war, was ausserdem die Obduktion bestätigte.

Versuch 5. Ein grosser Hund wird wie in Versuch 4 operirt und vergiftet; 2½ Stunden nach der Vergiftung werden durch Verbluten 760 cem. Blut von demselben gewonnen. Dasselbe ergab:

0,0285 g. BaSO₄ (aus gepaarter Schwefelsäure)
= 0,0213 g. Phenolschwefelsäure = 0,0028 ‰.

Die Nieren des Thieres geben bei der Destillation mit Salzsäure eine Spur Phenol, aber keine wägbare Menge von Aetherschwefelsäure. Die Obduktion ergab, dass die Unterbindung vollkommen gelungen war.

Versuch 6. Ein sehr kräftiger Hund wird wie in Versuch 4 operirt. Die Vergiftung des Thieres wird so ausgeführt, dass demselben in Zwischenräumen kleinere Mengen von Phenol (ca. 10 g.) zu wiederholten Malen auf die Haut gebracht wurden. Auf diese Weise konnte das Thier die Vergiftung längere Zeit ertragen. Dasselbe wurde erst sechs Stunden nach der ersten Phenoleinpinselung durch Verbluten getödtet. 360 cem. Blut ergaben

0,029 g. BaSO₄ (aus gepaarter Schwefelsäure)
= 0,0217 g. Phenolschwefelsäure = 0,006 ‰.

Die Nieren gaben bei der Destillation mit Salzsäure kein Phenol; die Obduktion bestätigte, dass die Unterbindung vollkommen gelungen war.

Aus diesen Versuchen geht somit hervor, dass der ausschliessliche Ort der Bildung der Phenolschwefelsäure im Thierkörper (beim Hunde) die Niere jedenfalls nicht ist. Der Umstand, dass nach Unterbindung der Ureteren bei der Phenolvergiftung eine Anhäufung der Phenolschwefelsäure im Blute nicht stattfindet, macht ferner in hohem Grade wahrscheinlich, dass die Niere bei der Bildung der Phenolschwefelsäure überhaupt nicht mehr betheiligt ist. Damit in Uebereinstimmung steht das Ergebniss eines Versuchs, welchen der eine von uns in Gemeinschaft mit Herrn Dr. E. Herter angestellt hat. Durch Kalbsnieren wurde nach dem von Bunge und Schmiedeberg angegebenen Verfahren Blut durchgeleitet, welchem geringe Mengen Phenol mit schwefelsaurem Natrium zugesetzt worden waren; in diesem Blute konnte eine Bildung von Phenolschwefelsäure bei der Durchströmung der Nieren nicht nachgewiesen werden.

Die Anhäufung der Phenolschwefelsäure in den Nieren nach Unterbindung der Ureteren beweist somit nur, dass die Nieren die Fähigkeit haben, die im Blute vorhandene Phenolschwefelsäure sehr rasch aufzunehmen und durch den Harn auszuschcheiden. Auffallend aber bleibt die Thatsache, dass in allen von uns angestellten Versuchen niemals eine erhebliche Anhäufung von Phenolschwefelsäure im Blute constatirt wurde, sowie dass letztere nach Unterbindung der Ureteren oder der Nierengefässe nicht wesentlich vermehrt gefunden wurde, als bei phenolvergifteten Thieren, bei welchen die Harnsecretion ungehindert war.

Weitere Versuche in dieser Richtung werden festzustellen haben, ob alle Gewebe bei der Bildung der Phenolschwefelsäure betheiligt sind oder ob dieselbe nur in einzelnen Organen stattfindet.